

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rocuronium bromide Noridem 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg rocuronium-bromidu.

5 ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 50 mg rocuronium-bromidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční /infuzní roztok.

Čirý bezbarvý až světle žlutý roztok.

pH 3,8–4,2

Osmolalita: 270–310 mosm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rocuronium bromide Noridem je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů (od donošených novorozenců až po dospívající [0 až 18 let]) jako pomocný lék při celkové anestezii k usnadnění tracheální intubace v průběhu rutinní indukce a k dosažení celkové svalové relaxace během chirurgických výkonů. U dospělých se Rocuronium bromide Noridem používá také k usnadnění tracheální intubace v průběhu rychlé indukce a ke krátkodobému použití jako doplněk na jednotce intenzivní péče (JIP) k usnadnění tracheální intubace a mechanické ventilace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Stejně jako u ostatních neuromuskulárních blokátorů musí přípravek Rocuronium bromide Noridem podávat, nebo na podání dohlížet, zkušený kliník mající zkušenosti s používáním těchto léčivých přípravků.

Dávky přípravku Rocuronium bromide Noridem je třeba upravit individuálně pro každého pacienta, stejně jako u ostatních neuromuskulárních blokátorů. Při stanovení dávky je třeba vzít v úvahu použitou metodu anestezie a předpokládanou dobu trvání operace, metodu sedace a předpokládanou dobu trvání mechanické ventilace, možné interakce s jinými současně podávanými léčivými přípravky a stav pacienta.

Pro zhodnocení neuromuskulární blokády a obnovení svalové funkce se doporučuje používat vhodnou metodu neuromuskulárního monitorování.

Inhalační anestetika potencují neuromuskulární blokádu vyvolanou přípravkem Rocuronium bromide Noridem. Nicméně toto zesílení účinku nabývá klinického významu až v průběhu anestezie, kdy

inhalační anestetika dosáhnou tkáňových koncentrací potřebných pro interakci. Dávkování přípravku Rocuronium bromide Noridem se tedy má upravit tak, že budou podávány nižší udržovací dávky v delších intervalech, anebo že bude infuze přípravku Rocuronium bromide Noridem v průběhu dlouhotrvajících výkonů (delších než 1 hodinu) podávána při inhalační anestezii nižší rychlostí (viz bod 4.5).

U dospělých pacientů mohou sloužit následující doporučená dávkování jako obecné směrnice pro tracheální intubaci a svalovou relaxaci při krátkodobých až dlouhodobých chirurgických zákrocích a pro krátkodobé použití na jednotce intenzivní péče.

Chirurgické zákroky

Tracheální intubace

Standardní dávka pro intubaci v průběhu rutinní anestezie je 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu. Po této dávce jsou téměř všichni pacienti během 60 sekund uvedeni do stavu vhodného pro intubaci. Dávka 1,0 mg/kg rocuronium-bromidu se doporučuje pro snadnější navození stavu vhodného pro intubaci při rychlé indukci anestezie, po této dávce je většina pacientů uvedena do stavu vhodného pro intubaci do 60 sekund. Pokud se použije dávka 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu při rychlé indukci anestezie, pak se doporučuje intubovat pacienta 90 sekund po podání rocuronium-bromidu.

Těhotenství a císařský řez

Těhotenství: Jelikož soli magnézia zvyšují neuromuskulární blokádu, může být zvrát nervosvalové blokády po podání neuromuskulárních blokátorů opožděný nebo nedostatečný u pacientek, které jsou kvůli těhotenské toxémii léčeny solemi magnézia. Dávka rocuronium-bromidu u těchto pacientek má proto být snižována a titrována podle dosažené záškrubové odpovědi.

Dávky 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu nemají žádný vliv na Apgar skóre, svalový tonus plodu ani kardiorespirační adaptaci. Ve vzorcích pupečnickové krve bylo prokázáno, že placentou prochází pouze omezené množství rocuronium-bromidu, které nevede ke klinickým nežádoucím účinkům u novorozence.

Dávky 1 mg/kg byly zkoušeny při rychlém úvodu do anestezie, nikoli však u pacientek podstupujících císařský řez.

Vyšší dávky

Pokud je u některých pacientů důvod pro individuální volbu vyšších dávek, při počáteční dávce rocuronium-bromidu až do 2 mg/kg podávané během chirurgického zákroku nebyly zaznamenány žádné nežádoucí kardiovaskulární účinky. Použití těchto vysokých dávek rocuronium-bromidu snižuje čas nástupu a zvyšuje dobu trvání účinku (viz bod 5.1).

Udržovací dávkování

Doporučená udržovací dávka je 0,15 mg/kg rocuronium-bromidu; pokud se jedná o dlouhotrvající inhalační anestezii, má být dávka rocuronium-bromidu snížena na 0,075–0,1 mg/kg. Udržovací dávku je nejvhodnější podat tehdy, když úroveň záškrubu odpovídá 25 % úrovně kontrolního záškrubu, anebo když se po čtyřech následných stimulacích (train-of-four, TOF) objeví dvě až tři reakce.

Kontinuální infuze

Při podávání rocuronium-bromidu kontinuální infuzí se doporučuje podat sytící dávku 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu, a jakmile začne neuromuskulární blokáda odeznívat, začít s podáváním infuze. Rychlost infuze má být upravena tak, aby došlo k udržení úrovně záškrubu na 10 % kontrolní úrovně a aby se na sérii čtyř stimulací udržel počet jedné až dvou reakcí. U dospělých pacientů se při intravenózní anestezii rychlost infuze, nutná k udržení neuromuskulární blokády na takovéto úrovni, pohybuje v rozmezí 0,3–0,6 mg/kg/h, a při inhalační anestezii se rychlost infuze pohybuje v rozmezí 0,3–0,4 mg/kg/h. Doporučuje se kontinuální monitorování neuromuskulárního bloku, protože potřebná rychlost infuze se mění podle individuálního stavu pacienta a použité metody anestezie.

Pediatrická populace

U novorozenců (0–27 dní), kojenců (28 dní–2 měsíce), batolat (3–23 měsíců), dětí (2–11 let) a dospívajících (12–17 let) je doporučena intubační dávka při běžné anestezii a udržovací dávka podobná jako u dospělých.

U novorozenců a kojenců však bude doba působení jednotlivé intubační dávky delší než u dětí (viz bod 5.1).

Při kontinuální infuzi u dětských pacientů je rychlost infuze, s výjimkou dětí (2–11 let), stejná jako u dospělých. U dětí ve věku 2 až 11 let včetně může být nutná vyšší rychlost infuze.

Počáteční dávka u dětí (2–11 let) je tedy stejná jako u dospělých a musí být následně upravena tak, aby došlo k udržení úrovně záškubu na 10 % kontrolní úrovně nebo aby zůstaly přítomny 1 nebo 2 odpovědi na stimulaci TOF.

Zkušenosti s rokuronium-bromidem při rychlé indukci u dětských pacientů jsou omezené. Z těchto důvodů se rokuronium-bromid nedoporučuje pro usnadnění podmínek tracheální intubace během rychlé indukce u pediatrických pacientů.

Geriatrickí pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo selháním ledvin

Standardní intubační dávka u geriatrických pacientů a pacientů s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo selháním ledvin během rutinního úvodu do anestezie je 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu. U pacientů, u nichž se očekává prodloužené trvání účinku, se má zvážit dávka 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu pro rychlé navození anestezie. Pokud je k rychlému navození anestezie použita dávka 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu, je vhodné pacienta intubovat až po 90 sekundách po podání rokuronium-bromidu, nicméně svalová relaxace nemusí být ani po této době ještě k intubaci dostatečná.

Bez ohledu na použitou techniku anestezie je u těchto pacientů doporučena udržovací dávka 0,075–0,1 mg/kg rokuronium-bromidu a doporučená rychlost infuze je 0,3–0,4 mg/kg/h (viz "Kontinuální infuze" a také bod 4.4).

Pacienti s nadváhou a obézní pacienti

Při použití u pacientů s nadváhou nebo obézních pacientů (definovaných jako pacienti s tělesnou hmotností přesahující o 30 % nebo více ideální tělesnou hmotnost) mají být dávky sníženy a vypočítány na základě ideální tělesné hmotnosti.

Krátkodobé použití na jednotce intenzivní péče

Tracheální intubace

Pro tracheální intubaci se používá stejné dávkování, jaké je popsáno výše pro chirurgické zákroky.

Udržovací dávkování

Doporučuje se použít úvodní bolusovou dávku 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu, po které následuje kontinuální infuze, jakmile se úroveň záškubu vrátí na 10 % původní hodnoty, nebo když jsou přítomny 1 až 2 záškuby při sérii čtyř stimulací. Dávku je třeba vždy titrovat podle účinku u konkrétního pacienta. Doporučená počáteční rychlost infuze pro udržení neuromuskulární blokady na 80–90 % (1–2 záškuby při sérii čtyř stimulací) je u dospělých pacientů 0,3–0,6 mg/kg/h v průběhu první hodiny podávání. Rychlost infuze se má během následujících 6 až 12 hodin snižovat v závislosti na individuální reakci pacienta. Poté zůstává individuální dávka relativně stálá. Použití přípravku Rocuronium bromide Noridem musí být krátkodobé; celková doba podávání však nesmí překročit 7 dní vzhledem k nedostatku dlouhodobých údajů.

V klinických studiích byla pozorována široká variabilita rychlosti infuze. Průměrná rychlost infuze se pohybovala v rozmezí 0,2–0,5 mg/kg/h v závislosti na povaze a rozsahu orgánového selhání, současně podávaných léčivých přípravků a individuálním stavu pacienta. Pro zajištění optimální individuální kontroly pacienta se důrazně doporučuje monitorovat nervosvalový přenos. Podávání bylo sledováno po dobu maximálně 7 dní.

Zvláštní populace

Rocuronium bromide Noridem se nedoporučuje k podpoře mechanické ventilace u pediatrických a geriatrických pacientů z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Rocuronium bromide Noridem se podává intravenózně jako bolusová injekce nebo kontinuální infuze (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na rocuronium, bromidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Protože Rocuronium bromide Noridem způsobuje paralýzu dýchacího svalstva, je u pacientů léčených tímto přípravkem nutné provádět podporu dýchání až do obnovení spontánní respirace. Stejně jako u všech svalových relaxancií je důležité připravit se na obtížnou intubaci, zvláště tehdy, když je přípravek použit jako součást rychlé indukce anestezie. V případě potíží s intubací, které vedou ke klinické potřebě neprodleného zrušení rocuroniem navozené neuromuskulární blokády, je potřeba zvážit použití sugammadexu.

Jako u jiných neuromuskulárních blokátorů, byla u přípravku Rocuronium bromide Noridem hlášena reziduální kurarizace. Aby se předešlo komplikacím způsobeným reziduální kurarizací, doporučuje se extubovat pouze pacienta, který je dostatečně zbaven neuromuskulárního bloku. U starších pacientů (65 let nebo starší) může být zvýšené riziko reziduálního neuromuskulárního bloku. Po extubaci v postoperační fázi se také mají vzít v úvahu ostatní faktory, které by mohly být příčinou reziduální kurarizace (jako jsou interakce mezi léčivými přípravky nebo stav pacienta). Má se také zvážit použití opačně působícího agens (jako je sugammadex nebo inhibitory acetylcholinesterázy), jestliže není běžně používáno jako část standardní klinické praxe, obzvláště v těch případech, kde je vyšší pravděpodobnost výskytu reziduální kurarizace.

Po podání neuromuskulárních blokátorů může dojít k anafylaktické reakci. Vždy je třeba mít připravena opatření ke zvládnutí těchto reakcí. Zvláště v případě předchozích anafylaktických reakcí na podání neuromuskulárních blokátorů je třeba učinit speciální opatření, neboť byly popsány zkřížené alergické reakce na jejich podání. Jelikož je známo, že neuromuskulární blokátory mohou způsobit uvolnění histaminu, a to jak lokálně v místě vpichu, tak systémově, je třeba při podávání těchto léčivých přípravků vždy zvážit výskyt pruritu a erytému v místě vpichu a/nebo systémových histaminoidních (anafylaktoidních) reakcí. V klinických studiích bylo po rychlém podání bolusové dávky 0,3–0,9 mg/kg rocuronium-bromidu pozorováno pouze mírné zvýšení průměrných plazmatických hladin histaminu.

Po dlouhodobém podávání neuromuskulárních blokátorů na jednotkách intenzivní péče je zpravidla pozorována protrahovaná paralýza a/nebo slabost kosterního svalstva. V zájmu zabránění možnému prodloužení neuromuskulární blokády a/nebo předávkování se důrazně doporučuje monitorování neuromuskulárního přenosu po celou dobu používání neuromuskulárních blokátorů. Kromě toho má být pacientům poskytnuta odpovídající analgezie a sedace. Neuromuskulární blokátory mají být dále individuálně titrovány, aby bylo dosaženo u jednotlivých pacientů požadovaného účinku, a to pod dohledem zkušených lékařů obeznámených s jejich působením a s použitím příslušných technik neuromuskulárního monitorování.

Pravidelně byla hlášena myopatie po dlouhodobém podávání nedepolarizujících přípravků blokujících neuromuskulární přenos na JIP v kombinaci s léčbou kortikosteroidy. Proto u pacientů, kteří dostávají současně přípravky blokující neuromuskulární přenos a kortikosteroidy, má být doba užívání přípravků blokujících neuromuskulární přenos co nejvíce omezena.

Jestliže bylo pro intubaci použito suxamethonia, podání přípravku Rocuronium bromide Noridem má být odloženo, dokud pacient není klinicky zbaven neuromuskulárního bloku vyvolaného suxamethoniem.

Vzhledem k tomu, že je rocuronium-bromid vždy používán s jinými léky a kvůli riziku maligní hypertermie během anestezie i při absenci známých spouštěcích faktorů, si před zahájením anestezie lékaři mají být vědomi manifestace časných příznaků, potvrzení diagnózy a léčby maligní hypertermie. Studie na zvířatech ukázaly, že rocuronium-bromid není spouštěcím faktorem pro maligní hypertermii. Vzácné případy maligní hypertermie s rocuronium-bromidem byly pozorovány během postmarketingového sledování; nicméně příčinná souvislost nebyla prokázána.

Hypertenzní krize u pacientů s feochromocytomem
Postmarketingová data identifikovala případy hypertenzní krize časově spojené s podáním rocuronia pacientům s diagnostikovaným nebo latentním feochromocytomem. Proto u těchto pacientů má být rocuronium používáno s opatrností.

Následující stavy mohou ovlivnit farmakokinetiku a/nebo farmakodynamiku rocuronium-bromidu:

Onemocnění jater a/nebo žlučových cest a selhání ledvin

Protože rocuronium je vylučováno močí a žlučí, je třeba jej používat opatrně u pacientů s klinicky závažnými onemocněními jater a/nebo žlučníku a/nebo selháním ledvin. U těchto pacientů bylo pozorováno prodloužení účinku při dávkách 0,6 mg/kg rocuronium-bromidu.

Prodloužená doba cirkulace

Stavy spojené s prodlouženou dobou oběhu jako např. kardiovaskulární onemocnění, vysoký věk a edémy vedoucí ke zvýšení distribučního objemu mohou přispívat ke zpomalení nástupu účinku. Doba trvání může být rovněž prodloužena kvůli snížení plazmatické clearance.

Neuromuskulární choroby

Stejně jako jiná periferní myorelaxancia, má být i Rocuronium bromide Noridem používán s velkou opatrností u pacientů trpících neuromuskulárním onemocněním nebo u pacientů po prodělané poliomyelitidě, protože v těchto případech může být reakce na periferní myorelaxancia podstatně změněna.

Rozsah a charakter této změny se mohou značně lišit. U pacientů s myasthenií gravis nebo s myastenickým (Eatonovým-Lambertovým) syndromem mohou mít malé dávky přípravku Rocuronium bromide Noridem výrazné účinky a Rocuronium bromide Noridem má být titrován podle odpovědi.

Hypotermie

Při chirurgických zákrocích prováděných v hypotermii je periferně relaxační účinek rocuronium-bromidu zvýšený a jeho trvání je prodlouženo.

Obezita

Stejně jako ostatní periferní myorelaxancia může i rocuronium-bromid vykazovat prodlouženou dobu účinku a prodlouženou dobu spontánního obnovení funkcí u obézních pacientů, pokud je velikost podávané dávky vypočítána podle skutečné tělesné hmotnosti.

Popáleniny

Je známo, že u pacientů s popáleninami vzniká rezistence na nedepolarizující svalová relaxancia. Proto se doporučuje titrovat dávku podle účinku.

Léčba solemi hořčíku při toxémii v těhotenství

Jelikož soli hořčíku zvyšují neuromuskulární blokádu, může být zvrát nervosvalové blokády po podání neuromuskulárních blokátorů u pacientek léčených solemi hořčíku při toxémii v těhotenství opožděný nebo nedostatečný. Dávka rokuronium-bromidu má být proto u těchto pacientek snížena a titrována podle dosažené záškrbové odpovědi.

Stavy, které mohou zesílit účinek rokuronium-bromidu

Hypokalcémie (např. po těžké emezi, průjmu anebo diuretické léčbě), hypermagnezémie, hypokalcémie (po masivních transfuzích), hypoproteinémie, dehydratace, acidóza, hyperkapnie, kachexie.

Tam, kde je to možné, je proto třeba korigovat závažné poruchy rovnováhy elektrolytů, změněné pH krve a dehydrataci před podáním rokuronium-bromidu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v injekční lahvičce/ampulce, tj. je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U následujících léků bylo prokázáno ovlivnění intenzity a/nebo doby trvání účinku nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů:

Zesílení účinku

- halogenová prchavá anestetika zesilují neuromuskulární blok rokuronium-bromidu. Účinek nastupuje pouze při udržovacím dávkování (viz bod 4.2). Zrušení bloku inhibitory acetylcholinesterázy může být také inhibováno
- po intubaci se suxamethoniem (viz bod 4.4)
- dlouhodobé současné podávání kortikosteroidů s rokuronium-bromidem na JIP může vést k prodloužení neuromuskulární blokády nebo k myopatii (viz body 4.4 a 4.8)

Jiné léčivé přípravky

- antibiotika: aminoglykosidy a polypeptidová antibiotika, linkosamidy a acylamino-penicilinová antibiotika
- diuretika, chinidin a jeho izomer chinin, soli magnézia, blokátory kalciových kanálů, soli lithia, lokální anestetika (intravenózní lidokain a epidurální bupivakain) a akutní podávání fenytoinu a betablokátorů.

Rekurarizace byla hlášena v pooperačním podávání: aminoglykosidů, linkosamidů, polypeptidových a acylamino-penicilinových antibiotik, chinidinu, chininu a hořečnatých solí (viz bod 4.4).

Zeslabení účinku

- předchozí chronické podávání kortikosteroidů, fenytoinu nebo karbamazepinu
- inhibitory proteázy (gabexat, ulinastatin).

Variabilní účinky

- podávání jiných nedepolarizujících neuromuskulárních blokátorů v kombinaci s rokuronium-bromidem může způsobit oslabení nebo zesílení neuromuskulárního bloku v závislosti na pořadí podání a na použitém neuromuskulárním blokátoru
- suxamethonium podané po rokuronium-bromidu může způsobit zvýšení nebo oslabení neuromuskulárně blokujícího účinku rokuronium-bromidu.

Účinek rokuronium-bromidu na jiné léčivé přípravky

- rokuronium-bromid v kombinaci s lidokainem může způsobit rychlejší nástup účinku lidokainu.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné formální studie interakce. Výše uvedené interakce, které se týkají dospělých, a příslušná zvláštní upozornění a opatření pro použití (viz bod 4.4) se mají brát v úvahu i u pediatrických pacientů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu rokuronium-bromidu na fertilitu.

Těhotenství

Pro rokuronium-bromid nejsou dostupné klinické údaje pro užívání během těhotenství. Studie na zvířatech neprokázaly přímý nebo nepřímý škodlivý vliv na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porodní nebo postnatální vývoj. Při předepsání rokuronium-bromidu těhotným ženám je nutná zvýšená opatrnost.

Císařský řez

U pacientek podstupujících císařský řez může být rokuronium-bromid použit pro rychlou indukci anestezie za předpokladu, že nejsou očekávány žádné problémy s intubací, že je podána dostatečná dávka anestetika, nebo po intubaci usnadněné suxamethoniem. U žen rodících císařským řezem byla bezpečnost rokuronium-bromidu prokázána při podávání 0,6 mg/kg. Rokuronium-bromid neovlivňuje Apgar skóre, svalový tonus plodu ani kardiopulsační adaptaci. Odběry pupečnickové krve ukazují, že dochází pouze k omezenému placentárnímu přenosu rokuronium-bromidu, který však nevede k pozorovatelným klinicky nežádoucím účinkům u novorozence.

Upozornění 1: Podání dávky 1,0 mg/kg se ověřovalo v případech rychlé indukce anestezie, ne však u pacientek podstupujících císařský řez. Proto se doporučuje pro tuto skupinu pacientek pouze dávka 0,6 mg/kg.

Upozornění 2: Zrušení neuromuskulární blokády navozené periferními myorelaxancií může být inhibováno anebo nedostatečné u pacientek, které dostávaly hořčnaté soli v důsledku těhotenské toxémie, neboť hořčnaté soli posilují neuromuskulární blokádu. U těchto pacientek má být proto dávkování rokuronium-bromidu sníženo a titrováno podle odpovědi v podobě intenzity záškubů.

Kojení

Není známo, zda je rokuronium-bromid vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly nevýznamné hladiny rokuronium-bromidu v mateřském mléce. Rokuronium-bromid má být podáván kojícím ženám pouze tehdy, jestliže ošetřující lékař rozhodne, že přínos převažuje nad možným rizikem. Po podání jednorázové dávky se doporučuje zdržet se dalšího kojení po dobu pěti eliminačních poločasů rokuronium, tj. přibližně 6 hodin.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Protože rokuronium-bromid je podáván při celkové anestezii, ambulantních pacientů se týkají obvyklá bezpečnostní opatření po celkové anestezii.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji se objevující nežádoucí účinky zahrnují bolest/reakci v místě vpichu, změny ve vitálních funkcích a prodloužený neuromuskulární blok. Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky během postmarketingového sledování jsou anafylaktické a anafylaktoidní reakce a s tím spojené příznaky. Viz také vysvětlení v tabulce níže.

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	MedDRA Preferované termíny ¹		
	Méně časté/vzácné ² ($< 1/100$ až $\geq 1/10\ 000$)	Velmi vzácné ² ($< 1/10\ 000$)	Není známo ² (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout)
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita Anafylaktická reakce Anafylaktoidní reakce Anafylaktický šok Anafylaktoidní šok	
Poruchy nervového systému		Chabá obrna	
Poruchy oka			Mydriáza ³ Fixované zornice ³
Srdeční poruchy	Tachykardie		Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Hypotenze	Oběhový kolaps a šok Zrudnutí	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Angioedém Kopřivka Vyrážka Erytematózní vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová slabost ⁴ Steroidní myopatie ⁴	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Léková neúčinnost Snižovaný účinek/terapeutická odpověď Zvýšený účinek/terapeutická odpověď Bolest v místě injekce Reakce v místě injekce	Edém obličeje	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Prodloužený neuromuskulární blok Opožděné obnovení přenosu po anestezii	Komplikace zajištění dýchacích cest při anestezii	

¹ Frekvence je odvozena z hlášení po uvedení na trh a údajů z běžné literatury.

² Údaje ze sledování po uvedení na trh nemohou poskytnout zcela přesné údaje o výskytu. Z těchto důvodů udávaná četnost byla rozdělena raději do 3 kategorií než do 5.

³ V souvislosti s možným zvýšením propustnosti nebo ohrožením integrity hematoencefalické bariéry (BBB).

⁴ Po dlouhodobém podávání na jednotce intenzivní péče.

Kategorie nežádoucích účinků

Anafylaxe

Po podání periferních myorelaxancií, včetně rokuronium-bromidu, byly popsány těžké anafylaktické reakce, i když jen velmi vzácně. Anafylaktické/anafylaktoidní reakce jsou: bronchospasmus, kardiovaskulární změny (např. hypotenze, tachykardie, oběhový kolaps/šok) a změny na kůži (např.

angioedém, kopřivka). Tyto reakce byly v některých případech fatální. Vzhledem k možné závažnosti těchto reakcí je třeba s jejich vznikem vždy počítat a provést nezbytná opatření (viz také bod 4.4).

Uvolňování histaminu a histaminoidní reakce

Vzhledem k tomu, že je známo, že periferní myorelaxancia jsou schopna navodit uvolňování histaminu jak lokálně, v místě vpichu injekce, tak i systémově, je nutné brát v případě podávání těchto léčivých přípravků ohled na možné objevení se svědění a erytematózní reakce v místě injekce a/nebo generalizované histaminoidní (anafylaktoidní) reakce (viz také Anafylaktické reakce výše). V klinických studiích byl po rychlém podání bolusové dávky 0,3–0,9 mg/kg rokuronium-bromidu pozorován pouze slabý vzestup střední plazmatické hladiny histaminu.

V postmarketingových zprávách byla pozorována hypersenzitivita jak u rokuronia, tak u komplexu rokuronium-sugammadex.

Prodloužení neuromuskulárního bloku

Nejčastější nežádoucí účinky nedepolarizujících blokujících přípravků jako třídy sestávají z prodloužení farmakologického působení léčivých přípravků na delší časový interval, než je potřeba. Tyto mohou kolísat od ochablosti kosterního svalstva k prohloubené a prodloužené paralýze kosterního svalstva, ústící v respirační insuficienci nebo apnoe.

Myopatie

Myopatie byla hlášena po použití různých neuromuskulárně blokujících přípravků na JIP v kombinaci s kortikosteroidy (viz také body 4.4 a 4.5).

Lokální reakce v místě injekce

Při rychlém navození anestezie byla hlášena bolest při injekci, zvláště pokud pacient ještě zcela neztratil vědomí a zejména při použití propofolu jako úvodní medikace. V klinických studiích byla bolest při injekci zaznamenána u 16 % pacientů, kteří podstoupili rychlé navození anestezie s použitím propofolu, a u méně než 0,5 % pacientů, kteří podstoupili rychlé navození anestezie s použitím fentanylu a thiopentalu.

Pediatrická populace

Meta-analýza 11 klinických studií u pediatrických pacientů (n=704) s rokuronium-bromidem (až do maximální dávky 1 mg/kg) prokázala výskyt tachykardie jako nežádoucího účinku s frekvencí 1,4 %.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V případě předávkování a prodloužené neuromuskulární blokády je třeba u pacienta pokračovat s podporou plicní ventilace a se sedací. V této situaci jsou dvě možnosti pro zrušení nervosvalové blokády:

(1) U dospělých lze pro zrušení intenzivní (výrazné) a hluboké blokády použít sugammadex.

Dávka sugammadexu, kterou je třeba podat, závisí na stupni neuromuskulární blokády.

(2) Inhibitor acetylcholinesterázy (např. neostigmin, edrofonium, pyridostigmin) nebo sugammadex lze použít, jakmile začne blokáda spontánně odeznívat a má se aplikovat v odpovídajících dávkách.

Pokud podání inhibitoru acetylcholinesterázy nezruší neuromuskulární působení rokuronium-bromidu, je třeba pokračovat s ventilací, dokud nedojde k obnově spontánního dýchání. Opakované podávání inhibitoru acetylcholinesterázy může být nebezpečné.

Ve studiích na zvířatech se těžké snížení kardiovaskulární funkce vedoucí nakonec až k srdečnímu selhání objevilo až po podání celkové dávky $750 \times ED_{90}$ (135 mg/kg rokuronium-bromidu).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Myorelaxancia, periferně působící myorelaxancia, jiné kvartérní amoniové sloučeniny, ATC kód: M03AC09

Mechanismus účinku

Rocuronium bromide Noridem (rokuronium-bromid) je nedepolarizující neuromuskulární blokátor s rychlým nástupem účinku, který má všechny charakteristické farmakologické vlastnosti tohoto typu léků (kurariiformní). Mechanismus účinku spočívá v kompetici na nikotinových cholinových receptorech koncové ploténky motorického nervu. Tento účinek je antagonizován inhibitory acetylcholinesterázy, jako je neostigmin, edrofonium a pyridostigmin.

Farmakodynamické účinky

ED_{90} (dávka potřebná k vyvolání 90% snížení svalového záškubu palce po stimulaci ulnárního nervu) je při intravenózní anestezii přibližně 0,3 mg/kg rokuronium-bromidu. ED_{95} u novorozenců a kojenců je nižší než u dospělých a dětí (0,25, resp. 0,35 a 0,40 mg/kg).

Doba klinického trvání účinku (doba do spontánního zotavení k 25 % úrovně kontrolních záškubů) s 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu je 30–40 minut. Celková doba trvání účinku (doba do spontánního zotavení k 90 % úrovně kontrolních svalových záškubů) je 50 minut. Střední doba do spontánního obnovení svalového záškubu z 25 % na 75 % (index kontroly) po bolusové dávce 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu je 14 minut. Při podání nižších dávek 0,3–0,45 mg/kg rokuronium-bromidu ($1-1,5 \times ED_{90}$) je nástup účinku pomalejší a jeho trvání kratší. S vyššími dávkami 2 mg/kg je klinické trvání účinku 110 minut.

Intubace během rutinní anestezie

Po intravenózním podání 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu ($2 \times ED_{90}$ při intravenózní anestezii) se dosáhne téměř u všech pacientů po 60 sekundách dostatečných podmínek pro intubaci, u 80 % z nich jsou intubační podmínky považovány za vynikající. Obecně se svalová paralýza dostačující pro kterýkoliv typ procedury dostaví do 2 minut. Po podání 0,45 mg/kg rokuronium-bromidu jsou podmínky pro intubaci přijatelné po 90 sekundách.

Rychlá indukce

Během rychlé indukce při anestezii za použití propofolu nebo fentanyl/thiopentalu se dostačující intubační podmínky objeví za 60 sekund u 93 % pacientů a u 96 % pacientů po dávce 1 mg/kg rokuronium-bromidu. Z toho jsou podmínky u 70 % pacientů hodnoceny jako vynikající. Klinické trvání účinku se při této dávce blíží 1 hodině a poté je možné neuromuskulární blokádu bezpečně zrušit. Při rychlém navození anestezie po podání 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu je stavu vhodného pro intubaci dosaženo za 60 sekund u 81 % pacientů a u 75 % pacientů během rychlé indukce s propofolem nebo fentanyl/thiopentalem.

Pediatrická populace

Střední doba nástupu u kojenců, batolat a dětí při intubační dávce 0,6 mg/kg je nepatrně kratší než u dospělých. Porovnání mezi pediatrickými věkovými skupinami prokázalo, že střední doba nástupu účinku u novorozenců a dospívajících (1 minuta) je nepatrně delší než u kojenců, batolat a dětí (0,4, respektive 0,6 a 0,8 min). Trvání relaxace a doba do odeznění blokády je kratší u dětí ve srovnání s

kojenci a dospělými. Porovnání mezi pediatrickými věkovými skupinami prokázalo, že průměrná doba do obnovení T₃ byla u novorozenců a kojenců (56,7, respektive 60,7 min) oproti batolatům, dětem a dospívajícím prodloužena (45,4; respektive 37,6 a 42,9 min).

Průměrná (SD) doba nástupu účinku a klinické trvání, které následovaly po podání počáteční intubační dávky* 0,6 mg/kg rokuronium-bromidu během (udržovací) anestezie se sevofluranem/oxidem dusným a isofluranem/oxidem dusným (pediatrickí pacienti)

	Doba do maximální blokády** (min)	Doba do objevení T ₃ ** (min)
Novorozenci (0–27 dní) n=10	0,98 (0,62)	56,69 (37,04) n=9
Kojenci (28 dní–2 měsíce) n=11	0,44 (0,19) n=10	60,71 (16,52)
Batolata (3–23 měsíců) n=28	0,59 (0,27)	45,46 (12,94) n=27
Děti (2–11 let) n=34	0,84 (0,29)	37,58 (11,82)
Dospívající (12–17 let) n=31	0,98 (0,38)	42,90 (15,83) n=30

* Dávka rokuronium-bromidu během 5 sekund.

** Počítáno od ukončení podávání intubační dávky rokuronium-bromidu.

Geriatrickí pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo poškozením ledvin

Doba účinku udržovacích dávek 0,15 mg/kg rokuronium-bromidu může být poněkud delší při použití enfluranové a isofluranové anestezie u geriatrických pacientů a u pacientů s onemocněním jater a/nebo ledvin (přibližně 20 minut), než při intravenózní anestezii u pacientů bez poškození funkce vylučovacích orgánů (přibližně 13 minut) (viz bod 4.2). Při opakovaném podávání udržovacích dávek v doporučené výši nebyla pozorována kumulace účinku (progresivní prodloužení trvání účinku).

Jednotka intenzivní péče

Po dlouhodobé kontinuální infuzi na jednotce intenzivní péče závisí doba do obnovení TOF-ratio na hodnotu 0,7 na hloubce blokády při ukončení infuze. Po kontinuální infuzi trvající 20 hodin anebo více je střední doba trvání (rozpětí) mezi návratem T₂ po sérii čtyř stimulací a obnovením TOF-ratio na hodnotu 0,7 u pacientů bez mnohočetného selhání orgánů přibližně 1,5 (1–5) hodiny, a u pacientů s mnohočetným orgánovým selháním 4 (1–25) hodiny.

Kardiovaskulární chirurgie

U pacientů podstupujících chirurgický zákrok na kardiovaskulárním aparátu jsou během nástupu maximální blokády po podání 0,6–0,9 mg/kg rokuronium-bromidu nejčastějšími kardiovaskulárními změnami lehká a klinicky nevýznamná zrychlení srdeční akce až o 9 % a vzestup středního arteriálního tlaku až o 16 % oproti kontrolním hodnotám.

Zrušení svalové relaxace

Účinek rokuronium-bromidu lze antagonistovat buď sugammadexem, nebo inhibitory acetylcholinesterázy (neostigmin, pyridostigmin nebo edrofonium). Sugammadex je možné podat k běžnému zrušení (při 1–2 svalových záškubech do obnovení T₂) nebo okamžitému zrušení (3 minuty po podání rokuronium-bromidu). Inhibitory acetylcholinesterázy lze aplikovat při obnovení T₂ nebo při prvních známkách klinického obnovení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání jednorázové dávky rokuronium-bromidu je průběh koncentrace v plazmě ve třech exponenciálních fázích. U normálních dospělých je střední (95% interval spolehlivosti, CI) poločas eliminace 73 (66–80) minut, (zdánlivý) distribuční objem v rovnovážném stavu je 203 (193–214) ml/kg a plazmatická clearance dosahuje 3,7 (3,5–3,9) ml/kg/min.

Rokuronium se vylučuje do moči a žluči. Vylučování močí dosahuje během 12–24 hodin 40 %. Po injekci radioaktivně označené dávky rokuronium-bromidu se radioaktivně označená látka během 9 dní vylučuje do moči průměrně ze 47 % a do stolice ze 43 %. Přibližně 50 % zůstává ve formě původní sloučeniny.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (n=146) ve věkovém rozmezí 0 až 17 let včetně byla farmakokinetika (FK) rokuronium-bromidu hodnocena pomocí populační analýzy souborů farmakokinetických dat sloučených ze dvou klinických studií anestezie sevofluranem (indukční) a isofluranem/oxidem dusným (udržovací). U všech farmakokinetických parametrů se zjistilo, že jsou lineárně úměrné tělesné hmotnosti, což dokládá obdobná clearance (l/kg/h). Distribuční objem (l/kg) a eliminační poločas (h) se s věkem (roky) snižovaly. Farmakokinetické parametry typických pediatrických pacientů v každé věkové skupině jsou shrnuty níže:

Odhadované FK parametry (průměr [SD]) rokuronium-bromidu u typických pediatrických pacientů během anestezie sevofluranem a oxidem dusným (úvodní) a isofluranem/oxidem dusným (udržovací)

FK parametry	Věkové rozpětí pacientů				
	Donošení novorozenci (0–27 dní)	Kojenci (28 dní–2 měsíce)	Batolata (3–23 měsíců)	Děti (2–11 let)	Dospívající (12–17 let)
Cl (l/kg/h)	0,31 (0,07)	0,30 (0,08)	0,33 (0,10)	0,35 (0,09)	0,29 (0,14)
Distribuční objem (l/kg)	0,42 (0,06)	0,31 (0,03)	0,23 (0,03)	0,18 (0,02)	0,18 (0,01)
$t_{1/2\beta}$ (h)	1,1 (0,2)	0,9 (0,3)	0,8 (0,2)	0,7 (0,2)	0,8 (0,3)

Geriatrickí pacienti a pacienti s onemocněním jater a/nebo žlučových cest a/nebo se selháním ledvin

V kontrolovaných klinických studiích byla plazmatická clearance u geriatrických pacientů a u pacientů s renální dysfunkcí snížena, ve většině klinických studií však toto snížení nedosahovalo hladiny statistické významnosti. U pacientů s onemocněním jater byl průměrný eliminační poločas delší o 30 minut a průměrná plazmatická clearance se snížila o 1 ml/kg/min. (viz bod 4.2).

Jednotka intenzivní péče

Pokud se rokuronium-bromid podává kontinuální infuzí pro usnadnění umělé plicní ventilace po 20 hodin a déle, je střední poločas eliminace a střední (zdánlivý) distribuční objem v rovnovážném stavu zvýšen. V kontrolovaných studiích se projevila značná interindividuální variabilita související s povahou a mírou (mnohočetného) orgánového selhání a s individuálními vlastnostmi pacientů. U pacientů s mnohočetným selháním orgánů byl zjištěn střední (\pm SD) poločas eliminace 21,5 (\pm 3,3) hodiny, (zdánlivý) distribuční objem v rovnovážném stavu 1,5 (\pm 0,8) l/kg a clearance plazmy 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

Neexistuje vhodný zvířecí model, který by napodobil obvykle nesmírně složitý klinický stav pacienta na JIP. Proto jsou údaje o bezpečnosti přípravku Rocuronium bromide Noridem, pokud je používán pro usnadnění umělé plicní ventilace na jednotce intenzivní péče, založeny převážně na výsledcích klinických studií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- trihydrát natrium-acetátu
- chlorid sodný
- ledová kyselina octová
- voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Rocuronium bromide Noridem je fyzikálně inkompatibilní s roztoky následujících léčivých přípravků: amfotericin, amoxicilin, azathioprin, cefazolin, kloxacilin, dexamethason, diazepam, enoximon, erythromycin, famotidin, furosemid, natrium-hydrokortison-sukcinát, inzulin, methohexital, methylprednisolon, natrium-prednisolon-sukcinát, thiopental, trimethoprim a vankomycin. Rocuronium bromide Noridem je rovněž inkompatibilní se sójovým olejem.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pokud je přípravek Rocuronium bromide Noridem podáván infuzní soupravou, která je používána i pro podání jiných přípravků, pak je důležité, aby byla souprava dostatečně propláchnuta (např. 0,9% NaCl) mezi aplikací přípravku Rocuronium bromide Noridem a jiných přípravků, u nichž byla prokázána inkompatibilita s přípravkem Rocuronium bromide Noridem nebo u nichž kompatibilita s přípravkem Rocuronium bromide Noridem nebyla stanovena.

6.3 Doba použitelnosti

Skleněná ampulka: 30 měsíců
Skleněná injekční lahvička: 2 roky
Plastová ampulka: 30 měsíců

Rocuronium bromide Noridem neobsahuje žádné konzervační látky, roztok se má spotřebovat okamžitě po otevření injekční lahvičky nebo ampulky.

Naředěný přípravek (viz bod 6.6) je fyzikálně a chemicky stabilní po dobu 72 hodin při teplotě 28 °C – 32 °C nebo 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněné injekční lahvičky (sklo třídy I) o objemu > 6 ml (obsahující 5 ml roztoku) s brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem, s plastovým odklopným víčkem.

Skleněné ampulky (sklo třídy I) s objemem \geq 5 ml (obsahující 5 ml roztoku).

Polypropylenové ampulky o objemu 5 ml.

Léčivý přípravek je dodáván v krabičkách po 10 nebo 50 injekčních lahvičkách a krabičkách po 10 nebo 50 ampulkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Studie kompatibility byly provedeny s následujícími infuzemi: Rocuronium bromide Noridem v nominálních koncentracích 0,5 mg/ml a 2 mg/ml je kompatibilní s 0,9% NaCl, 5% glukózou, 5% glukózou v 0,9% NaCl, sterilní vodou na injekci, roztokem Ringer laktátu a přípravkem Haemaccel. Podávání má být zahájeno ihned po smíchání a má být ukončeno do 24 hodin.

Pouze pro jednorázové použití.

Skleněné injekční lahvičky před propíchnutím uveďte do pokojové teploty, aby se snížila možnost fragmentace.

Nepoužité roztoky musí být zlikvidovány.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Ltd., Evagorou and Makariou 1, Mitsi Building 3, Office 115, Nicosia 1065, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

63/308/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 2. 2026